

22  
**PRV**

PATENT- OCH REGISTRERINGSVERKET  
Patentavdelningen

09/980011

Intyg  
Certificate

PCT/SE 00 / 0 1 0 2 7

09/980011

REC'D 02 AUG 2000

WIPO

PCT



Härmed intygas att bifogade kopior överensstämmer med de handlingar som ursprungligen ingivits till Patent- och registreringsverket i nedannämnda ansökan.

This is to certify that the annexed is a true copy of the documents as originally filed with the Patent- and Registration Office in connection with the following patent application.

(71) Sökande Nobel Biocare AB, Göteborg SE  
Applicant (s)

(21) Patentansökningsnummer 9901971-3  
Patent application number

(86) Ingivningsdatum 1999-05-31  
Date of filing

Stockholm, 2000-07-24

För Patent- och registreringsverket  
For the Patent- and Registration Office

*Anita Södervall*  
Anita Södervall

Avgift  
Fee

## PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

PATENT- OCH  
REGISTRERINGSVERKET  
SWEDEN

Postadress/Adress  
Box 5055  
S-102 42 STOCKHOLM

Telefon/Phone  
+46 8 782 25 00  
Vx 08-782 25 00

Telex  
17978  
PATOREG S

Telefax  
+46 8 666 02 86  
08-666 02 86

Best Available Copy

Case 4085

BENÄMNING

Implantat samt förfarande och användning vid implantat.

TEKNISKT OMRÅDE

Föreliggande uppfinning avser ett implantat som kan användas t.ex. i dentala sammanhang. Implantatet innefattar eller består av titan och uppvisar en eller flera ytor applicerbara i eller vid ett eller flera bentillväxtområden. En eller flera av nämnda ytor är därvid anordnade med av ett porarrangemang i ett förhållandevis tjockt oxidlager på titanet bildad depå för bentillväxt initierande eller stimulerande substans TS som därvid kan utgöras exempelvis av BMP (t.ex. typ 2 eller 4) där BMP står för "Bone Morphogenetic Proteins".

Uppfinningen avser även ett implantat för applicering i hål upptaget i ben, t.ex. käkben. Dessutom ingår förfarande för framställning av implantat avsett att appliceras i hål av nämnt slag. Uppfinningen är även hänförlig till en användning av framträdande poröst och tjockt titanoxidskikt som tillförts bentillväxt initierande och/eller stimulerande substans, företrädesvis i form av BMP.

Uppfinningen är även hänförlig till ett förfarande för att på implantat som innefattar eller består av titan åstadkomma medelst anodisk oxidation förhållandevis tjocka oxidskikt på en eller flera titanytor som är avsedda att motställas eller anordnas invid ett eller flera bentillväxtområden. Åtminstone del eller delar som uppbär nämnda yta eller ytor skall därvid prepareras och nedsänkas i elektrolyt och implantatet bringas i kontakt med elektrisk energikälla ovanför elektrolytens yta och oxidationsförloppet etableras genom anslutning till energikällan av även en i elektrolyten anordnad motelektrod.

## TEKNIKENS STÄNDPUNKT

Det är tidigare känt att implantat tillverkade av kommersiellt rent (99,6%) titan under vissa förutsättningar medger läkning av omgivande benvävnad så att en nära kontakt kan uppnås mellan implantat och vävnad. Den nära kontakten mellan implantat och normal benvävnad, ofta kallad osseointegration, medger i sin tur god permanent förankring av implantatet, vilket kan utnyttjas i olika kliniska behandlingssituationer. Benförankrade titanimplantat kan användas som fästelement för tandersättningar och tandproteser, eller för andra typer av proteser eller anordningar (jfr fingerleder, ögon- och öronproteser, hörapparater). Orsaken till goda beninläkningsresultat som speciellt fås med titanimplantat som framställts genom svarvning eller fräsning kan anses vara en gynnsam kombination av struktur (topografi och ytråhet) och kemiska sammansättningar som tillverkningsmetoden ger upphov till. Det kan därvid hänvisas till svenska patentet 7902035-0. Ovan nämnda titanytor har typiskt en ytråhet ( $R_a$ ) i intervallet 0,1-1  $\mu\text{m}$ . Ytans kemiska sammansättning är huvudsakligen titandioxid ( $\text{TiO}_2$ ) som finns i form av ett tunt ( $< 10 \text{ nm}$ ) oxidskikt. Ytan anges också ha en porositet på skalan av 10-1000 nm. Om portätheten hos de tidigare kända ytorna närmare studeras med svepelektronmikroskopi framgår att portätheten hos dessa ytor är relativt låg, samt att pordjupet i oxiden aldrig kan överstiga 10 nm.

Ett flertal experimentella studier har utförts för att undersöka beninläkning kring andra typer av titanytor än svarvade eller frästa. Olika ytprepareringsmetoder har därvid använts för att modifiera olika egenskaper, som t.ex. yttopografi, oxidtjocklek, ytsammansättning, etc. hos titanytorna. Som exempel på metoder som bl.a. tidigare använts för att modifiera yttopografi på titanimplantat kan nämnas: sandblåstring, plasmاسprutning, partikelsinträngning, elektropolering och anodisk oxidation. De samlade

resultaten från sådana studier visar att yttopografi på olika nivåer kan påverka beninläkning och implantatets mekaniska förankring både kvalitativt och kvantitativt, jämför nämnda patentskrift. Det har så t.ex. visats att gängformade titanimplantat med sandblästrad ytor med ytråhet ( $R_a$ ) på mikrometernivå kan ge upphov till högre urvridningskrafter än enbart svarvade eller frästa ytor. Det har även påvisats att vissa typer av elektrokemiskt modifierade titanytor kan ge en snabbare beninläkning än de svarvade eller frästa titanytorna. Orsaken till denna förbättring skulle kunna vara en kombination av en gynnsammare yttopografi och en högre oxidtjocklek. De sistnämnda ytorna kan anses vara heterogena och består huvudsakligen av släta områden med en relativt tät oxid ( $TiO_2$ ), och en minoritet av områdena som har en ytråhet och en viss oxidporositet på nivån kring 1  $\mu m$ . Den förhöjda oxidtjockleken hos dessa ytor, ca 200 nm, kan förväntas resultera i en förbättrad korrosionsbeständighet hos materialet, och därmed en gynnsam effekt på grund av den lägre titanjonfri-släppningshastighet som därvid uppkommer.

Med bakgrund av ovanstående kända faktum kan man således ställa hypotesen att en hög oxidporositet och hög oxidtjocklek kan ha en positiv effekt på beninläkningshastigheten kring titanimplantat. Det är även känt att de biologiska förloppen kring inläkningen i anslutning till nämnda implantat kan påverkas genom användning av olika typer av substanser. Således är det känt att hastigheten med vilken ben kan bildas i hög grad kan påverkas med tillväxtfaktorer som åstadkommes medelst substanser som initierar eller stimulerar bentillväxt, varvid som exempel kan nämnas substanser tillhörande superfamiljen TGF- $\beta$ , och andra benmatrixproteiner.

Det är i och för sig känt att åstadkomma olika typer av porösa ytor eller skikt av titanbaserat material. Det kan därvid hänvisas bl.a. till den av Dunn, m.fl. publicerade artikeln "Gentamicin sulfate attachment and release from

anodized Ti-6Al-4V orthopedic materials" i "Journal of Biomedical Materials Research, Vol. 27, 895-900 (1993)".

I denna artikel visas rent allmänt att man kan åstadkomma porösa titan och oxidskikt med hjälp av s.k. anodisk oxidation som är en elektrokemisk metod. I anslutning härtill föreslås att skiktet eller skikten skall utnyttjas som depå eller lager för antibiotiska substanser.

Det kan även hänvisas till artikeln "Formation and characterization of anodic titanium oxide films containing Ca and P" of Hitoshi Ishizawa och Makoto Ogino i "Journal of Biomedical Materials Research, Vol. 29, 65-72 (1995)". Denna artikel visar att det är även känt att medelst elektrokemisk metod åstadkomma förhållandevis tjocka titanoxidlager som genom metoden förses med porarrangemang som tilldelar skikten en framträdande porös struktur. I anslutning härtill omnämnes även att skikten kan användas som bärare för substans för snabb beninväxt.

Porösa ytskikt har således tillverkats tidigare på titanytor avsedda som implantatmaterial. I de flesta fallen har syftet med dessa preparationer dock varit annat än vad som avses vid föreliggande uppfinning. Således har man tidigare bl.a. föreslagit att utveckla kalcium och fosforinnehållande oxidskikt, vilka genom ytterligare behandling kan fås att fälla ut hydroxyapatitkristaller ovanpå oxidskiktet. Det kan även hänvisas till de amerikanska patentskrifterna 4 330 891 och 5 354 390 samt till den europeiska patentskriften 95102381.1 (676 179).

#### REDOGÖRELSE FÖR UPPFINNINGEN

##### TEKNISKT PROBLEM

Vid hithörande slag av implantat föreligger behov av att speciellt i mjuka benstrukturer eller benkvaliteter uppnå förkortade inläkningsförlopp mellan ben och implantat. Därvid skall titanmaterialets och tillväxtsubstansens

egenskaper utnyttjas i största möjliga utsträckning. Uppfinningen utgår bl.a. från detta problem.

Det är i och för sig känt att utnyttja implantat med skruvförband som skall förankras i käkben. Det är därvid känt att käkbenets kvalitet kan variera avsevärt. Vid speciellt de inre delarna av käkbenet kan benmaterialet vara framträdande mjukt och/eller representera förhållandevis tunna trabekler. Det är därvid angeläget att i dylika fall kunna effektuera tillförlitliga implantatfastsättningar. Uppfinningen löser även detta problem och föreslår därvid effektiva implantat och metoder att förankra implantaten i även mjukt benmaterial.

I anslutning till uppfinningen utnyttjas bl.a. metod för att framställa det förhållandevis tjocka och porösa materialet. Det är därvid väsentligt att entydiga och effektiva metoder kan utnyttjas. Uppfinningen löser även detta problem.

Tidigare metoder och anordningar har utgått från problem att bygga bentillväxt vid implantatet och därvid har man tagit mindre hänsyn till samverkan mellan implantatet och ifrågavarande benmaterial. Det är angeläget att etablera en effektiv bioaktiv yta mellan implantatet och tandbenet eller motsvarande ben. Uppfinningen löser även detta problem.

Det är även angeläget att uppnå en effektiv substansetablering i den porösa ytan eller strukturen som skall fungera som en depå för ifrågavarande tillväxtsubstans. Uppfinningen löser även detta problem.

Det är av stort intresse att den porösa strukturen som fungerar som depå för tillväxtinitierande eller tillväxtstimulerande substans på ett kontrollerat sätt kan medverka i substansens frisläppning under en önskad eller förutbestämd tidsperiod. Det kan således vara av intresse

att få en bättre styrd substansseffektivering under viss tidsrymd som skall kunna väljas efter det aktuella fallet. Uppfinningen löser även denna problematik.

Det är av stort intresse att praktiskt kunna föra fram implantattekniken ett ytterligare steg inom teknikområdet där den praktiska tillämpningen utnyttjar bioaktiva ytor i stället för att såsom tidigare enbart utgå från titanmaterialens egenskaper i sig. Genom att stimulera bentillväxten i implantatsammanhang kan man bl.a. inom det dentala området skapa styrmöjligheter att förbättra fastväxningsproblematiken. Uppfinningen löser även detta problem.

Det har visat sig att man kan förvänta sig effektiva fastläkningsprocesser i anslutning till implantat för applicering i hålupptagning i ben, framförallt i käkben. Genom att tillföra en eller flera bioaktiva substanser direkt i en omgivande vävnad eller benmiljö som skall förstärkas kan stimulansfunktioner effektivt uppnås. Uppfinningen är speciellt avsedd att lösa även detta problem.

Implantat för hålupptagning i käkben är oftast försedda med en eller flera gängor, via vilken respektive vilka implantatet mekaniskt skall förankras i hålupptagningen medelst iskruvning. Tillförandet av viss ojämnhet i ytstrukturen som skall iskrivas medför krav på större idragningskrafter som i sig inte får motverka bärfunktionen för den bioaktiva substansen. Uppfinningen löser även detta problem.

Det är känt att käkbensstatusen varierar väsentligt från fall till fall och att vid mjuka och/eller tunna käkbensförhållande det är angeläget att kunna skapa arrangemang som förstärker bentillväxten i dylika sammanhang. Uppfinningen avser att lösa även detta problem.

För att skapa framträdande porositet i aktuellt oxidskikt är det angeläget att utnyttja rätta oxideringsmetoder som

kan vara helt avgörande för om man lyckas uppnå det eftersträfvade eller inte. Uppfinningen löser även detta problem.

#### LÖSNINGEN

Det som väsentligen huvudsakligen kan anses vara kännetecknat för ett implantat enligt uppfinningen är att substansen under en utdragen tidsperiod som kan sträcka sig mellan t.ex. 1-2 veckor, skall vara påverkad av en eller flera frisläppningsfunktioner för substansen som till respektive omgivande vävnad eller vävnads- och/eller bentillväxtområde ger en styrd eller optimal substansavgivning. Om läknings- eller bentillväxtfunktionen gynnas härav kan även andra substansavgivningsförlopp etableras.

I ett utföringsexempel arbetar implantatet med mer än en, dvs. två eller flera frisläppningsarrangemang som är åstadkomna medelst olika porarrangemang inom ett eller flera delområden på en eller flera av de inledningsvis omnämnda ytorna. Därvid kan porer med olika porkaraktistiker utnyttjas. Så kan t.ex. öppna respektive mer eller mindre slutna porer, olika pordjup, olika portätheter, etc. vara anordnade inom ett eller flera delområden på nämnda ytor. De olika delområdena kan även vara anordnade med olika porkaraktistiker.

Det är även väsentligt att oxidskiktet på titanet är sammansatt på ett fördelaktigt sätt. I en utföringsform skall oxidskiktets yta innefatta ca 20% titan, ca 55% syre och ca 20% kol. Oxidskiktet skall som sådant vara framträdande poröst.

I en föredragen utföringsform är implantatet av det slag som innefattar en eller flera gängor. Implantatet skall åtminstone i anslutning till nämnda gängor uppbära nämnda oxidskikt respektive ytor.



I en föredragen utföringsform uppvisar oxidskiktet en ytråhet av ca 1-5  $\mu\text{m}$  eller lägre samt har en tjocklek företrädesvis inom intervallet 2-10  $\mu\text{m}$ . Oxidskiktet skall vara framträdande poröst med pordiametrar inom intervallet 0,01-10  $\mu\text{m}$ .

Det som huvudsakligen kan anses vara kännetecknande för ett implantat är även att det innefattar ett med hålupp-tagningen i ett ben samverkbart parti i titan och att titanpartiet därvid är utformat med en eller flera fram-trädande tjocka titanoxidskikt uppvisande ytor som i hål-tagningen är motställbara benet. Ytterligare kännetecken är att respektive oxidskikt är anordnat med porarrangemang som fungerar som depå för bentillväxt initierande och/eller stimulerande substans och att vid med substans påfylld depå och implantatets position i hålet en frisläppningsfunktion för substansen till omgivande vävnad eller ben träder i funktion.

Frisläppningsfunktionen kan därvid vara styrd under vald väsentligt utsträckt tidsperiod. Frisläppningsfunktionens styrning kan därvid vara effektuerad medelst val av porarrangemang och porcarakteristiker i eller på nämnda skikt.

Det som huvudsakligen kan anses vara kännetecknande för ett förfarande enligt uppfinningen är att implantatet framställles, t.ex. medelst maskinbearbetning, med parti av titan som uppbär ytor motställbara benet i implantatets position i hålet. Nämnda titan på nämnda yta eller ytor utsättes för anodisk oxidation i en utsträckning som ger ett framträdande poröst och förhållandevis tjockt oxidskikt på respektive berörda yta. Till nämnda porösa och tjocka skikt appliceras, t.ex. genom indränkning eller doppning i eller pådroppning och/eller påpensling av substans, bentillväxt initierande eller stimulerande substans TS som därvid kan utgöras av BMP. Implantatet isättes i sitt läge i hålet medförande att processen för substansens frisläppning till benet uppstartas i och med isättningen

genom påverkan av processen utlösande komponenter i vävnad och/eller ben.

I en utföringsform kan implantatet vid nämnda ytor uppbyggande del eller delar föras med en eller flera gängor, via vilka implantatet iskrivas i det upptagna benet. I en utföringsform doppas det oxiderade skiktet och dess tillhörande porsystem i behållare med substans under vald tidsrymd, t.ex. 1 timme, så att effektiv inträngning av substansen i det porösa skiktet sker.

Den nya användningen enligt uppfinningen kännetecknas därav att det framträdande porösa och tjocka titanoxidskiktet som tillförts bentillväxt initierande eller stimulerande substans användes på implantat isättbart i hål i ben, företrädesvis käkben.

I en föredragen utföringsform kännetecknas användningen av att det porösa skiktet med lagrad substans användes på implantat med gänga(-or), ledimplantat, etc.

Det som huvudsakligen kan anses vara kännetecknande för ett implantat enligt uppfinningen är även att oxidskiktet uppvisar en tjocklek inom intervallet 1-20  $\mu\text{m}$ , företrädesvis 2-20  $\mu\text{m}$ . I en föredragen utföringsform uppvisar oxidskiktet en ytråhet inom ett intervall 0,4-5,0  $\mu\text{m}$ . I en ytterligare utföringsform är oxidskiktet högggradigt poröst med ett antal porer av  $1 \times 10^7$ - $1 \times 10^{10}$  porer/ $\text{cm}^2$ . Respektive yta uppvisar huvudsakligen porer med diameterstorlekar inom intervallet 0,1-10  $\mu\text{m}$ . Total porvolym ligger företrädesvis i intervallet  $5 \times 10^{-2}$ - $10^{-5}$   $\text{cm}^3$ .

Ett förfarande för den i ovan omnämnda anodiska oxidationen kan huvudsakligen anses vara kännetecknad av att den elektrolytiska sammansättningen tillföres utspädda oorganiska syror och/eller utspädda organiska syror och/eller mindre mängder fluorvätesyra eller väteperoxid och att

energikällan väljes att arbeta med spänningsvärde eller spänningsvärden inom intervallet 150-400 volt.

I en utföringsform kan spänningen varieras för samma implantat tidsåtskilt för att skapa olika porstorlekar inom samma ytområden. Dessutom kan implantatets läge i elektrolyten ändras tillsammans med elektrolytsammansättningen och/eller spänningen för att skapa områden med olika skiktjocklekar, porositeter eller porkarakteristiker på implantatet.

#### FÖRDELAR

Genom det i ovan angivna erhålles en ny dimension inom implantatstekniken, speciellt på det dentala området. Tidigare kliniska undersökningar som öppnat vägen för användandet av bioaktiva substanser kan nu få praktiska tillämpningar, speciellt i anslutning till hålupptagning i ben av lägre kvalitet med avseende på hårdhet och kvantitet. Uppfinningen ger speciella fördelar vid implantatsapplicering i hålupptagningar i käkben där den bioaktiva substansen kan ges ytstora och styrda diffunderingsfunktioner (koncentrationsdiffunderingar) ut i det omgivande benmaterialet. Läkings- och bentillväxtperioden kan styras och effektiviseras genom kombination av titanmaterialet i sig, implantatets geometriska form och den bioaktiva substansen. Ekonomiskt fördelaktiga förfaranden kan etableras på marknaden och förpreparerade implantat och förpackningar kan tillhandahållas. Alternativt kan substans och implantat (med sin specifika porösa oxidskiktsskarakter) tillhandahållas var för sig och sammanföras på plats enligt angivelser.

#### FIGURFÖRTECKNING

En för närvarande föreslagen utföringsform av anordning, förfarande och användning enligt uppfinningen skall be-

skrivnas i nedanstående under samtidig hänvisning till bifogade ritningar där

- figur 1 i vertikalsnitt visar delar av ett gängförsedd implantat förankrat genom iskruvning i ett käkben,
- figur 1a i vertikalsnitt och delytförstoringar visar en gänga i implantatet enligt figuren 1, varvid på gängytan oxidskikt etablerats,
- figur 1b från sidan och i vertikalsnitt visar delvis i bioaktiv substans neddoppad del av implantatet enligt figurerna 1 och 1a, varvid det porösa skiktet indränkes med ifrågavarande substans,
- figur 2 i diagramform visar frisläppningsfunktionen för i oxidskiktet deponerat bioaktivt material,
- figur 3 i perspektiv visar i kraftig förstoring delar av ett poröst titanoxidskikt på ett implantat enligt figuren 1,
- figur 4 i perspektiv visar delar av ett andra poröst titanoxidskikt enligt figuren 1,
- figur 5 i diagramform visar pordiameterstorlekarna och porantalet i skiktet enligt figuren 3,
- figur 6 ovanifrån visar en första utföringsform på oxidskiktets porkaraktär som åstadkommits med använd sammansättning på elektrolyt, oxidationsenergi och tid,
- figur 7 ovanifrån visar en andra utföringsform av titanoxidets porkaraktär,

figur 8 från sidan visar utrustning för anodisk oxidation av ett implantat enligt figuren 1,

figur 9 i diagramform visar spännings- och strömfunktioner som utnyttjas i anslutning till oxidationsförloppet enligt figuren 9, och

figur 10 i tabellform visar i titanoxidskikt ingående parametrar.

#### DETALJERAD UTFÖRINGSFORM

I enlighet med ovanstående föreslås genom föreliggande uppfinning bl.a. en metodik som möjliggör att en hög oxidporositet och stor oxidtjocklek skall kunna etableras på ett titanimplantat för att fungera som bärare av substans som initierar, stimulerar och ökar beninläkningshastigheten för implantatet i ett aktuellt benmaterial i människokroppen. Uppfinningen bygger på insikten att det är känt att hastigheten med vilken ben bildas i hög grad kan påverkas av tillväxtfaktorer som åstadkommes med t.ex. TGF- $\beta$  och andra benmatrixproteiner. Uppfinningen avser därvid bl.a. att på ett kontrollerat sätt tillföra och frisläppa sådana substanser kring metallimplantatet i omgivande ben. Oxidskiktet utformas med framträdande storporositet. Porernas volym fungerar som depåer för substanserna. Porväggarnas relativt stora ytarea utnyttjas för att immobilisera substanserna genom adsorption. Implantatyten utgörs i enlighet med uppfinningen av en framträdande porös titanoxid som i sig uppvisar positiva egenskaper vid inlänkningen. För att kontrollera frisläppningshastigheten av de aktiva substanserna föreslås genom föreliggande uppfinning att portätheten (dvs. antalet porer per ytenhet) och porgeometri (diameter och djup) skall varieras på ett kontrollerat sätt.

Bl.a. avser föreliggande uppfinning ett ytskikt på titan-implantat som är utformat så att dess egenskaper i sig har en positiv effekt på beninläkningen kring implantatet samt dessutom ha funktionen att utgöra bärare för ett effektivt substrat som på ett kontrollerat sätt tillföres implantatytan för att sedan i vävnaden frisläppa biologiskt aktiva substanser som har en påskyndande effekt på benbildningen kring implantatet. Ytan består därvid av ett oxidskikt som till stor del innefattar  $\text{TiO}_2$ , samt har ytråhet Ra som företrädesvis ligger på nivån 1-5  $\mu\text{m}$  (t.ex. 4  $\mu\text{m}$ ) eller lägre. Dessutom skall oxidskiktet ha en tjocklek som i en utföringsform skall kunna varieras inom intervallet 1-20  $\mu\text{m}$ . I undantagsfall kan det bli aktuellt med värden ned mot 0,5  $\mu\text{m}$ . Oxidskiktet skall vidare vara framträdande poröst med stort antal öppna porer per ytenhet och med pordiametrar som kan varieras inom intervallet 0,01-10  $\mu\text{m}$ . I en föredragen utföringsform uppvisar oxidskiktet en tjocklek inom intervallet 2-20  $\mu\text{m}$ . I en ytterligare utföringsform uppvisar oxidskiktet en ytråhet inom intervallet 0,4-5  $\mu\text{m}$ . I nämnda föredragna utföringsform är oxidskiktet högradigt poröst och uppvisar ett antal av  $1 \times 10^7$ - $1 \times 10^{10}$  porer/ $\text{cm}^2$ . Vidare skall implantatet i den föredragna utföringsformen ha porer med diameterstorlekar inom intervallet 0,1-10  $\mu\text{m}$ . Porvolymen väljes i enlighet med ovan. Detta arrangemang skall i sig kunna kombineras med porer med andra karakteristiker, mindre diameterstorlekar, mer eller mindre slutna utföringsformer samt med olika djup. Det åstadkomna porösa oxidskiktet ger upphov till två huvudsakliga effekter inom implantattillämpningar i ben. För det första kan ytans egenskaper i sig förväntas resultera i en påskyndad beninläkning och förankring av implantatet genom den föredragna kombinationen av ytråhet, porvolym, porositet och oxidtjocklek. Dessutom som en andra effekt kan ytskiktet fungera som ett lämpligt sätt att immobilisera kontrollerade mängder biologiskt aktiva substanser som påverkar tillväxtförloppet i benet. Ytskiktet fungerar således som bärare för ifrågakvarande substans. Immobiliseringen kan

utföras i princip på olika sätt där det första åstadkommes genom spontan adsorption från ifrågavarande lösning av aktuella molekyler på porväggarnas ytor. I en andra utföringsform utnyttjas det faktum att de aktuella substanserna har en nettoladdning skild från noll, vilket medför att adsorption från lösning på porväggarnas ytor kan påskyndas med hjälp av elektriskt fält som tillförts genom applicering av lämplig spänning på provet i en cell. Ett tredje sätt är att med tryck pressa substanserna in i porerna, varvid ifrågavarande substans tilldelas en lämplig viskositet. Ett fjärde sätt att applicera substans är att utnyttja sig av en gelbärare för substansen. Gelbäraren med substansen appliceras eller tryckes mot det porösa oxidskiktet. Gelbäraren är av högvisköst slag. Frisläppningen eller frisläppningsfunktionen av respektive för ifrågavarande substans in i vävnaden blir för de olika fallen beroende på porernas geometriska utformningar. Genom att styra porgeometrierna eller porerkarakteristikerna kan olika frisläppningshastigheter åstadkommas. Genom olika kombinationer av mindre och större porer kan frisläppningen programmeras för att följa en önskad sekvens i tiden. Detta utföres genom det faktum att hög frisläppning erhålles i det initiala skedet från större porer, vilket åtföljes av en långsam eller långsammare frisläppning över längre tid från små och/eller djupa porer.

I figuren 1 visas med 1 delar av ett käkben i vilket ett hål 2 upptagits. I hålupptagningen eller hålet 2 har ett implantat 3 iskruvats via sina gängor 3a. Nämda gängor åstadkommer vid implantatets iskruvning i hålet en motsvarande gängbildning 1a i käkbenet. Alternativt kan hålet vara förgångat.

I figuren 1a visas i mycket kraftigt förstorat skick (för tydlighetens skull) ytkaraktären på en gänga 3a'. Med 4 och 5 representeras oxidskikt på ifrågavarande ytor 6, 7 på ifrågavarande gängdel 3a'. Gängen eller gängorna är

svarvade eller frästa och eventuellt polerade eller underkastade annan maskinteknisk bearbetning. Implantatet 3, 3a' förutsättes i föreliggande fall bestå av titan och nämnda skikt 4 och 5 utgöres av titanoxidskikt som åstadkommes i enlighet med nedanstående. I figuren 1a visas ett första delområde 8 på ytan 7. Ifrågavarande delområde kan innefatta porer med olika porstorlekar, pordjup, etc. i enlighet med ovanstående. I figuren 1a visas även en andra delförstoring av en del 9 av ytan 6. De olika delområdena 9a och 9b i delområdet 9 kan förses med olika porkaraktärer.

I figuren 1b anges med 10 en behållare för substans 11 i enlighet med ovanstående. I behållaren är delar av ytan 6' och titanoxidskiktet 4' visade neddoppade i substansen 11. I anslutning till neddoppningen i substansen 11 tränger substans in i det porösa skiktet 4' som därefter, då implantatet avlägsnas från behållaren, fungerar som depå eller lager för den sålunda inträngda substansen. Neddoppnings- eller adsorptionstiden väljes i beroende av det porösa skiktets utformning. I en utföringsform skall skiktet 4' vara neddoppat i substansen, t.ex. i 1 timme (se även nedanstående).

I figuren 2 visas olika styrda frisläppningsfunktioner med kurvor 12, 13 och 14. Kurvan 12 visar en första frisläppningsfunktion under en aktuella tidsperiod som kan utgöras av eller väljas till 1-2 veckor. Andra förlopp på frisläppningsfunktionen kan väljas, vilket visas medelst kurvorna 13 och 14 där kurvan 13 är mer avtaganden än kurvan 12 och där kurvan 14 visar en initialt kraftig utlösning som minskar förhållandevis snabbt. Valet av frisläppningsfunktion eller kurvform kan väljas i beroende av erfarenheter för bentillväxtprocessen. Den första kurvan visar en relativt långsamt avtagande utlösning.

Figurerna 3 och 4 avser att visa olika titanoxidskiktuppbyggnader 4'' och 4'''. I uppbyggnaden 4'' uppvisar ytan



diffraktionstoppar härrörande från kristallstrukturen för rutile och underliggande titan. Uppbyggnaden 4''' enligt figuren 4 visar diffraktionstoppar från kristallstrukturen för en blandning av anatase, rutile samt underliggande titan. Oxidskikten enligt figuren 3 och 4 har något olika relativa koncentrationer. Således uppvisar oxidskiktets yta enligt figuren 3 en sammansättning av 21,1% Ti, 55,6% och 20,6% C. Dessutom ingår mindre mängder S (0,8%), N (1,4%) och P (0,6%). Sammansättningen för oxidskiktet enligt figuren 4 är 21,3%, 56,0% respektive 20,5% (samt 0,8%, 0,7% respektive 0,6%). Antal porer i de visade oxidskikten kan ligga i området  $187,6 \times 10^6$ . En total porvolym eller porositet kan väljas omkring  $21,7 \times 10^{-5} \text{ cm}^3$ . Oxidskikten kan indränkas i substans med indränkningstider om t.ex. upp till 48 timmar.

Figuren 5 avser att med 15 visa i titanoxidskiktet enligt figuren 3 påförda pordiametrar. Således framgår antalet porer med diametrar inom området 0,1-0,8  $\mu\text{m}$ .

Figurerna 6 och 7 visar olika utföringsformer på porkarakteristiker eller poruppbyggnader 16 och 17.

Titanoxidskikten enligt ovan åstadkommes företrädesvis med s.k. anodisk oxidation som är en elektrokemisk metod. Principen och förfaringssättet för att åstadkomma ifrågasvarande skikt beskrives i anslutning till figurerna 8 och 9. I figuren 8 är en behållare angiven med 18. En titan-anod är angiven med 19 och en porös nätkatod är visad med 20. En teflonisolering för titananoden är visad med 21 och anoderna sträcker sig genom ett teflonlock 22. Dessutom ingår en magnetomrörare 23. Anslutningarna för anoden och katoden är angivna med 19' respektive 20'. Implantatet eller de delar av implantatet som skall prepareras är företrädesvis mekaniskt bearbetade genom svarvning, fräsning, polering, etc. Implantatet eller ifrågasvarande delar innefattar titanytor som skall behandlas i den elektroke-

miska processen. Implantatet eller ifrågavarande delar monteras på en hållare som nedsänkes i ett bad i behållaren bestående av en elektrolyt 24. De delar av implantatet som ej skall behandlas maskeras med vätsketät skyddshätta eller alternativt med ett lämpligt lack som anbringas på ifrågavarande delar som ej ska behandlas. Implantatet eller dess nämnda delar står genom hållaren i elektrisk kontakt med anslutningen 19 ovanför elektrolytens yta. I elektrolyten fungerar nämnda katod 20 som motelektrod. Denna motelektrod utgöres av lämpligt material, t.ex. Pt, guld eller grafit. Företrädesvis monteras motelektroden till hållaren så att hela arrangemanget tillsammans fixeras i elektrolytbadet 24. Den anodiska oxidationen åstadkommes genom att anbringa en elektrisk spänning mellan implantatet/implantatdelen/implantatdelarna och motelektroden, varvid implantatet eller dess aktuella del eller delar tilldelas positiv potential. Implantatet, implantatdelen/implantatdelarna, motelektroden och elektrolyten utgör en elektrokemisk cell där implantatet eller dess respektive del bildar anod. Den elektriska potentialskillnaden mellan implantatet respektive implantatdel och motelektrod ger upphov till en ström av negativt (positiv) laddade elektrolytjoner till implantatet respektive implantatdelen (motelektroden). Om elektrolyten valts på ett lämpligt sätt resulterar elektrodreaktionerna i cellen i att oxidskikt bildas på implantatet respektive implantatdelens yta. Då elektrodreaktionerna även resulterar i gasbildning bör elektrolyten omröras på lämpligt sätt vilket sker med nämnda magnetomrörare 23 som hindrar att gasbubblor kvarstår vid elektrodytorna.

Bildningen av titanoxidskiktet och dess slutliga egenskaper påverkas av ett flertal parametrar i processen, t.ex. elektrolytens sammansättning och temperatur, pålagd spänning och ström, elektrodgeometri samt behandlingstid. I nedanstående beskrives närmare hur de önskade skikten tillverkas. Vidare ges exempel på hur processparametrarna

påverkar olika egenskaper hos oxidskikten samt hur oxid-tjocklek och porositet kan varieras.

För att uppnå de önskade skiktegenskaperna utgår man t.ex. från mekaniskt bearbetad yta som kan vara svarvad eller polerad. Ytan rengöres på lämpligt sätt, t.ex. genom ultraljudrengöring i organiska lösningsmedel för att avlägsna föroreningar från tidigare tillverkningssteg. Det rengjorda implantatet eller den rengjorda implantatsdelen fästes i nämnda behållare, vilken fästes tillsammans med motelektroden på hållaren. Arrangemanget kan därvid nedsänkas i elektrolyten. De två elektroderna kopplas därefter till en spänningskälla (ej visad) och en elektrisk spänning tillföres, varvid processen påbörjas. Processen avslutas efter önskad tid genom att avbryta spänningstillförseln.

Den elektriska spänningen kan tillföras på olika sätt, jämför även figuren 10. Vid en galvanostatisk process hålles strömmen konstant, varvid spänningen tillåts variera enligt motståndet i cellen, medan vid en potentiostatisk process istället spänningen hålles konstant och strömmen tillåtes variera. De önskvärda skikten bildas lämpligen genom att använda en kombination av galvanostatisk och potentiostatisk kontroll. I ett första skede används galvanostatisk kontroll, varvid spänningen tillåtes öka till ett förinställt värde. Då detta spänningsvärde är uppnått övergår processen till att bli potentiostatiskt kontrollerad. På grund av det bildade oxidskiktets resistans sjunker strömmen i detta läge.

Figuren 9 visar strömmens 25 och spänningens 26 utveckling i tiden. Det exakta utseendet på kurvorna är beroende på olika processparametrar och återspeglar också bildningen av oxidskiktet och dess egenskaper.

Upp till en viss spänning, vilken är beroende av elektrolyt, fås relativt tunna ( $< 0,2 \mu\text{m}$ ) oxidskikt där oxidskikt-

tjockleken är ungefär linjärt beroende på den pålagda spänningen oberoende av behandlingstid efter det att maximal spänning uppnåtts. Dessa skikt är huvudsakligen täta, och uppvisar endast undantagsvis en delvis öppen porositet. För de flesta elektrolyter ligger den kritiska spänningen kring 100 volt.

För att uppnå de önskvärda porösa oxidskikten krävs betydligt högre pålagda spänningar, typiskt 150-400 volt, beroende på elektrolyt. Vid dessa spänningar är oxidtjockleken inte längre linjärt beroende på spänningen, utan i stället kan betydligt tjockare skikt framställas. För vissa elektrolyter är vid dessa spänningar oxidtjockleken även beroende av behandlingstiden efter att maximal spänning uppnåtts. Lämpliga elektrolyter för att uppnå porösa skikt med metoden är utspädda oorganiska syror (t.ex. svavelsyra, fosforsyra, kromsyra), och/eller utspädda organiska syror (t.ex. ättiksyra, citronsyra), eller blandningar därav.

Figurerna 6 och 7 visar exempel på porösa oxidskikt tillverkade enligt ovanstående metod, vid 200 volt i 0,35 molar svavelsyra, respektive vid 300 volt i 0,25 molar fosforsyra.

Implantatet som påverkats i svavelsyra uppvisar en yta med hög täthet av öppna porer. 20% av ytan utgörs av porer, med storlekar (diametrar) företrädesvis inom intervallet 0,1-0,5  $\mu\text{m}$ . Tjockleken hos skiktet är 2  $\mu\text{m}$ . Implantatet som påverkats i fosforsyra har liknande täthet av porer. Porstorleksfördelningen kan skilja sig avsevärt. Porstorlekar kan väljas företrädesvis inom intervallet 0,3-0,5  $\mu\text{m}$ , med ett ansevärt antal större porer (upp till 1,5  $\mu\text{m}$ ) kan även finnas för ytan. Oxidtjockleken hos detta prov är 5  $\mu\text{m}$ . Ifrågavarande implantatyta kan alternativt eller kompletterande förbehandlas kemiskt med t.ex. vätefluorid (HF).

Tabellen enligt figuren 10 sammanfattar uppbyggnaden hos oxidskikt gjorda med olika processparametrar.

Uppfinningen är inte begränsad till den i ovanstående såsom exempel visade utföringsformen utan kan underkastas modifikationer inom ramen för efterföljande patentkrav och uppfinningstanken.

## PATENTKRAV

1. Implantat innefattande eller bestående av titan och uppvisande en eller flera ytor applicerbara i eller vid vävnads- och /eller bentillväxtområde(-n), varvid en eller flera av nämnda ytor är anordnade med, av ett porarrangemang i ett förhållandevis tjockt oxidlager på titanet, bildad depå för bentillväxt initierande eller stimulerande substans, k ä n n e t e c k n a t därav, att substansen under en tidsperiod är påverkad av eller arbetar med en eller flera frisläppningsfunktioner som till respektive omgivande vävnad eller vävnads- och/eller bentillväxtområde ger en företrädesvis väsentligen styrd substansavgivning.

2. Implantat enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att två eller flera frisläppningsarrangemang är åstadkomna medelst olika porarrangemang inom ett eller flera delområden av en eller flera av nämnda ytor.

3. Implantat enligt patentkravet 1 eller 2 , k ä n n e t e c k n a t därav, att porer med olika porkaraktistiker, t.ex. öppna respektive mer eller mindre slutna porer, pordjup, portäthet, porvolym, etc. är anordnade inom ett eller flera delområden.

4. Implantat enligt patentkravet 1, 2 eller 3 , k ä n n e t e c k n a t därav, att frisläppningsfunktionen(-erna) arbetar med kombinationer av större och mindre porer anordnade att effektuera en eftersträvad frisläppningssekvens i tiden.

5. Implantat enligt patentkravet 4, k ä n n e t e c k n a t därav, att större porer åstadkommer en snabbare frisläppning och mindre och/eller djupa porer åstadkommer en fördröjd frisläppning.

6. Implantat enligt något av föregående patentkrav,  
k ä n n e t e c k n a t därav, att olika delområden är  
anordnade med olika porkarakteristiker.

7. Implantat enligt något av föregående patentkrav,  
k ä n n e t e c k n a t därav, att oxidskiktets yta på  
titanet innefattar ca 20% titan, ca 55% syre och ca 20%  
kol, och att skiktet i övrigt består av titandioxid.

8. Implantat enligt något av föregående patentkrav,  
k ä n n e t e c k n a t därav, att oxidskiktet har en  
ytråhet av ca 1-5  $\mu\text{m}$  eller lägre.

9. Implantat enligt något av föregående patentkrav,  
k ä n n e t e c k n a t därav, att oxidskiktet har en  
tjocklek inom intervallet om 1-20  $\mu\text{m}$ , företrädesvis 2-20  
 $\mu\text{m}$ .

10. Implantat enligt något av föregående patentkrav  
k ä n n e t e c k n a t därav, att oxidskiktet är framträ-  
dande poröst med pordiametrar inom intervallet 0,01-10  $\mu\text{m}$ .

11. Implantat för applicering i hål upptaget i vävnad  
och/eller ben, t.ex. käkben, k ä n n e t e c k n a t  
därav, att det innefattar ett med hålupptagningen samverk-  
bart parti i titan, att titanpartiet är utformat med en  
eller flera framträdande tjocka titanoxidsikt uppvisande  
ytor som i hålupptagningen är motställbara vävnaden och/  
/eller benet, att respektive oxidsikt är anordnat med por-  
arrangemang som fungerar som depå för bentillväxt initie-  
rande och/eller stimulerande substans, t.ex. en substans  
tillhörande superfamiljen TGF- $\beta$ , och att vid med substans  
påfylld depå och implantatets position i hålet en  
frisläppningsfunktion för substansen till benet träder i  
funktion.

12. Implantat enligt patentkravet 11, k ä n n e t e c k n a t därav, att frisläppningsfunktionen är styrd, under vald tidsperiod.

13. Implantat enligt patentkravet 12, k ä n n e t e c k n a t därav, att frisläppningsfunktionens styrning är effektuerad medelst val av porarrangemang och porkarakteristiker i eller på nämnda skikt.

14. Implantat enligt något av patentkraven 9-13, k ä n n e t e c k n a t därav, att oxidskiktet är framträdande poröst.

15. Implantat enligt något av patentkraven 9-14, k ä n n e t e c k n a t därav, att det är ett skruvimplantat som uppbär nämnda oxidskikt respektive ytor på sina eller sina gängor.

16. Förfarande för framställning av implantat avsett att appliceras i eller till hål upptaget i vävnad och/eller ben, företrädesvis käkben, k ä n n e t e c k n a t därav, att implantatet framställs, t.ex. medelst maskinbearbetning, med parti av titan som uppbär ytor motställbara benet och/eller vävnad i implantatets position i hålet, att nämnda titan på nämnda yta eller ytor utsättes för anodisk oxidation i en utsträckning som ger ett framträdande poröst och förhållandevis tjockt oxidskikt på respektive berörda yta, att till nämnda porösa och tjocka skikt appliceras, t.ex. genom indränkning eller doppning, bentillväxt initierande eller stimulerande substans, t.ex. en substans tillhörande superfamiljen TGF- $\beta$ , och att implantatet isättes i sitt läge i hålet medförande att process för substansens frisläppning till benet kan startas av frisläppningen utlösande komponenter i vävnaden och/eller benet.

17. Förfarande enligt patentkravet 16, k ä n n e t e c k n a t därav, att



n a t därav, att implantatet vid nämnda ytor uppbärande del/delar förses med en eller flera gängor och att implantatet iskruvas i det upptagna benet.

18. Förfarande enligt patentkravet 16 eller 17, k ä n n e t e c k n a t därav, att oxidskiktet doppas i behållare med substans.

19. Användning av framträdande poröst och tjockt titanoxidskikt som tillförts bentillväxt initierande och stimulerande substans, t.ex. en substans tillhörande superfamiljen TGF- $\beta$ , k ä n n e t e c k n a d därav, att det användes på implantat isättbart i hål i vävnad och/eller ben, företrädesvis käkben.

20. Användning enligt patentkravet 19, k ä n n e t e c k n a d därav, att det användes på implantatet tillhörande gänga(-or), och/eller arean ovanför gängen(-orna).

21. Användning enligt patentkravet 19 eller 20, k ä n n e t e c k n a d därav, att det användes vid hål med mjukt och/eller reducerat ben.

22. Implantat innefattande eller bestående av titan och uppvisande en eller flera ytor applicerbara i eller vid vävnads- och/eller bentillväxtområde(-n), varvid en eller flera av nämnda ytor är anordnade med, av ett porarrangemang i ett förhållandevis tjockt oxidskikt på titanet, bildad depå för bentillväxt initierande eller stimulerande substans, t.ex. en substans tillhörande superfamiljen TGF- $\beta$ , k ä n n e t e c k n a t därav, att oxidskiktet uppvisar en tjocklek inom intervallet 1-20  $\mu\text{m}$ , t.ex. 2-20  $\mu\text{m}$ .

23. Implantat enligt patentkravet 22, k ä n n e t e c k n a t därav, att oxidskiktet uppvisar en ytråhet inom ett intervall 0,4-5  $\mu\text{m}$ .

24. Implantat enligt patentkravet 22 eller 23, k ä n n e t e c k n a t därav, att oxidskiktet uppvisar en ytråhet inom ett intervall 0,4-5  $\mu\text{m}$ .

t e c k n a t därav, att oxidskiktet är höggradigt poröst med ett antal av  $1 \times 10^7$ - $1 \times 10^{10}$  porer/cm<sup>2</sup>.

25. Implantat enligt patentkravet 22, 23 eller 24, k ä n n e t e c k n a t därav, att respektive yta uppvisar huvudsakligen porer med diameterstorlekar inom intervallet 0,1-10  $\mu$ m, och/eller att total porvolym ligger inom ett område av  $5 \times 10^{-2}$  och  $10^{-5}$  cm<sup>3</sup>.

26. Förfarande för att på implantat som innefattar eller består av titan åstadkomma medelst anodisk oxidation förhållandevis tjocka oxidskikt på en eller flera titanytor som är avsedda att motställas eller anordnas invid ett eller flera vävnads- och/eller bentillväxtområden, varvid åtminstone del eller delar som uppbär nämnda yta eller ytor prepareras och nedsänkes i elektrolyt och implantatet bringas i kontakt med elektrisk energikälla ovanför elektrolytens yta och oxidationsförloppet etableras genom anslutning till energikällan av även en i elektrolyten anordnad motelektrod, k ä n n e t e c k n a t därav, att den elektrolytiska sammansättningen tillföres utspädda oorganiska syror, utspädda organiska syror och/eller mindre mängder fluorvätesyra eller vätesperoxid och att energikällan väljes att arbeta med spänningsvärde(-n) inom intervallet 150-400 volt.

27. Förfarande enligt patentkravet 26, k ä n n e t e c k n a t därav, att spänningen varieras för samma implantat tidsåtskilt för att skapa olika porstorlekar inom samma ytområden.

28. Förfarande enligt patentkravet 26 eller 27, k ä n n e t e c k n a t därav, att implantatets läge i elektrolyten ändras tillsammans med elektrolytens sammansättning och/eller spänningen för att skapa olika oxidtjocklekar och/eller områden med olika porositeter eller porkaraktistiker.

## SAMMANDRAG

Implantat innefattar eller består av titan och uppvisar en eller flera ytor applicerbara i eller vid ett bentillväxtområde. En eller flera av nämnda ytor är anordnade med, av ett porarrangemang i ett förhållandevis tjockt oxidlager på titanet, bildad depå för bentillväxt initierande eller stimulerande substans. Substansen är under en väsentligt utdragen tidsperiod påverkad av en eller flera frisläppningsfunktioner för substansen som till den omgivande vävnaden eller bentillväxtområdet ger en styrd eller optimerad substansavgivning.

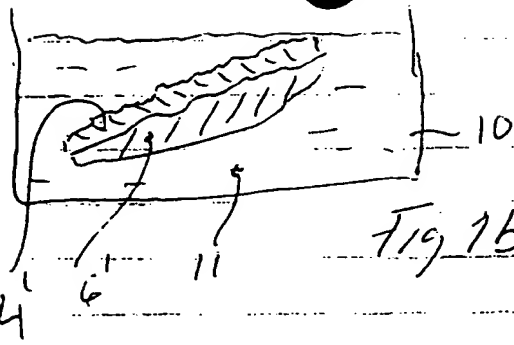


Fig 1b

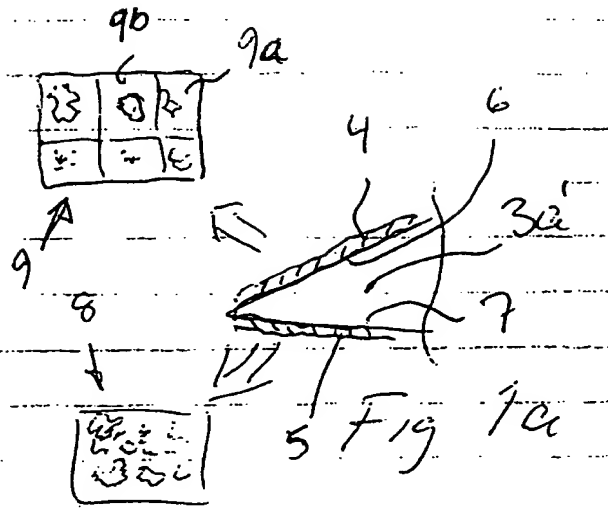


Fig 1a

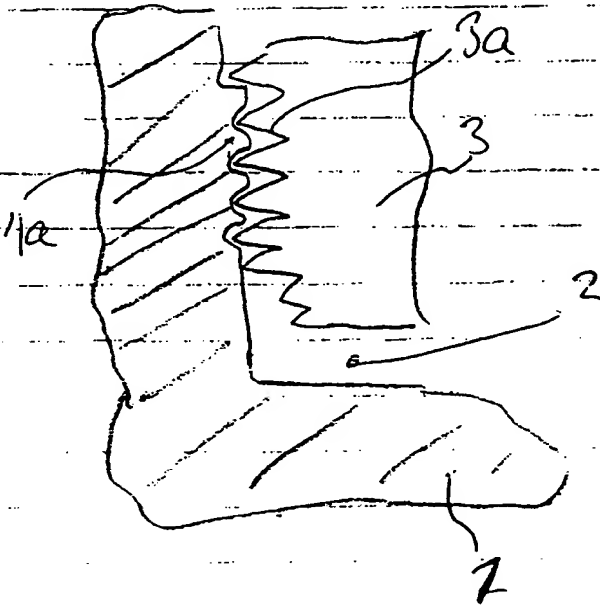


Fig 1

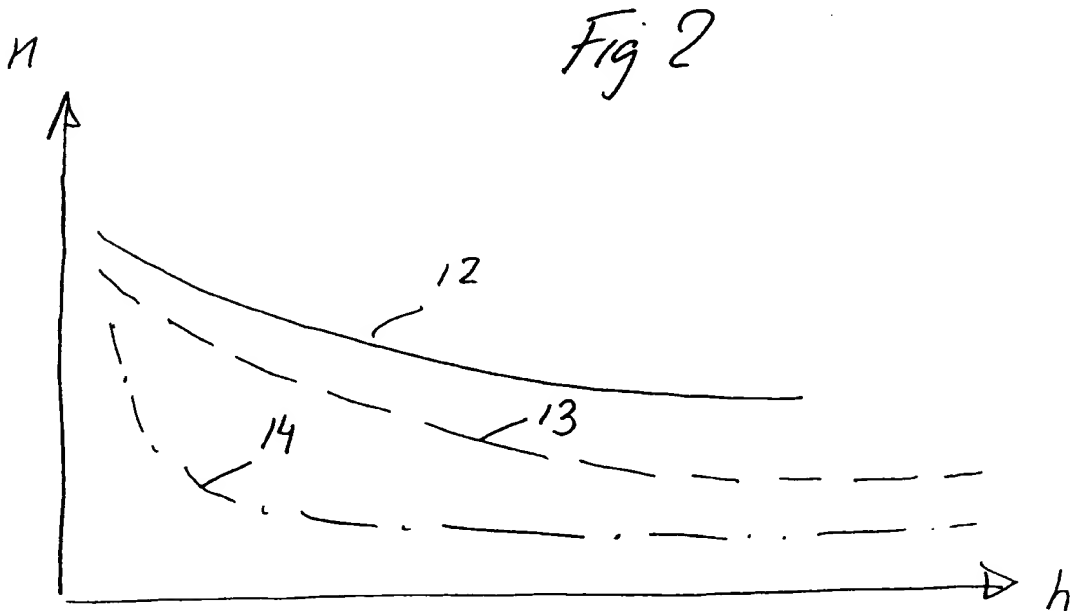


Fig 2

# Resultat- AFM

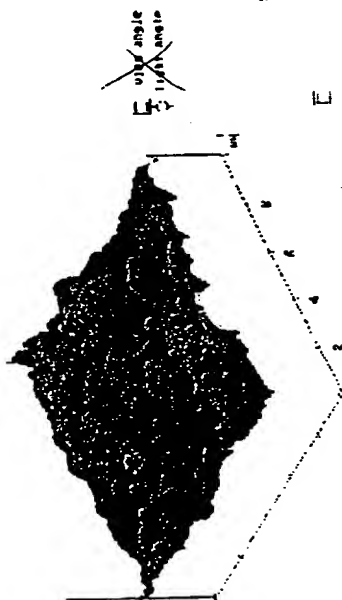
0.35M  
H2SO4  
+0.25M  
H3PO4

Handscope  
Scan size  
Setpoint  
Scan rate  
Number of samples

Tapping AFM  
15.47 Hz  
0.1000 Hz  
0.256

4"

0.35M H2SO4



view angle  
light angle

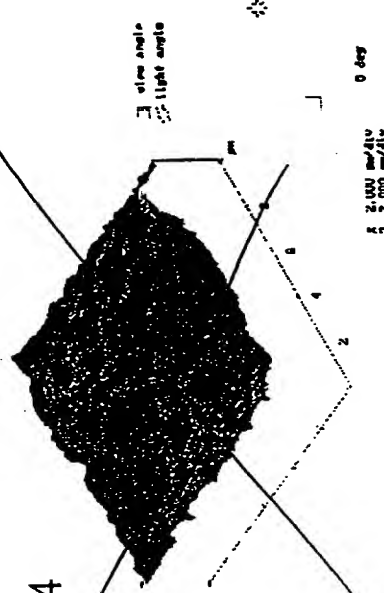
Fig 4

Handscope  
Scan size  
Setpoint  
Scan rate  
Number of samples

Tapping AFM  
15.47 Hz  
0.1000 Hz  
0.256

Fig 3

0.25M H3PO4



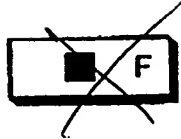
view angle  
light angle

Handscope  
Scan size  
Setpoint  
Scan rate  
Number of samples

Tapping AFM  
15.47 Hz  
0.1000 Hz  
0.256

0.25M H3PO4

0.25M H3PO4



~~0.35 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>~~ ~~250V 200mA~~

15

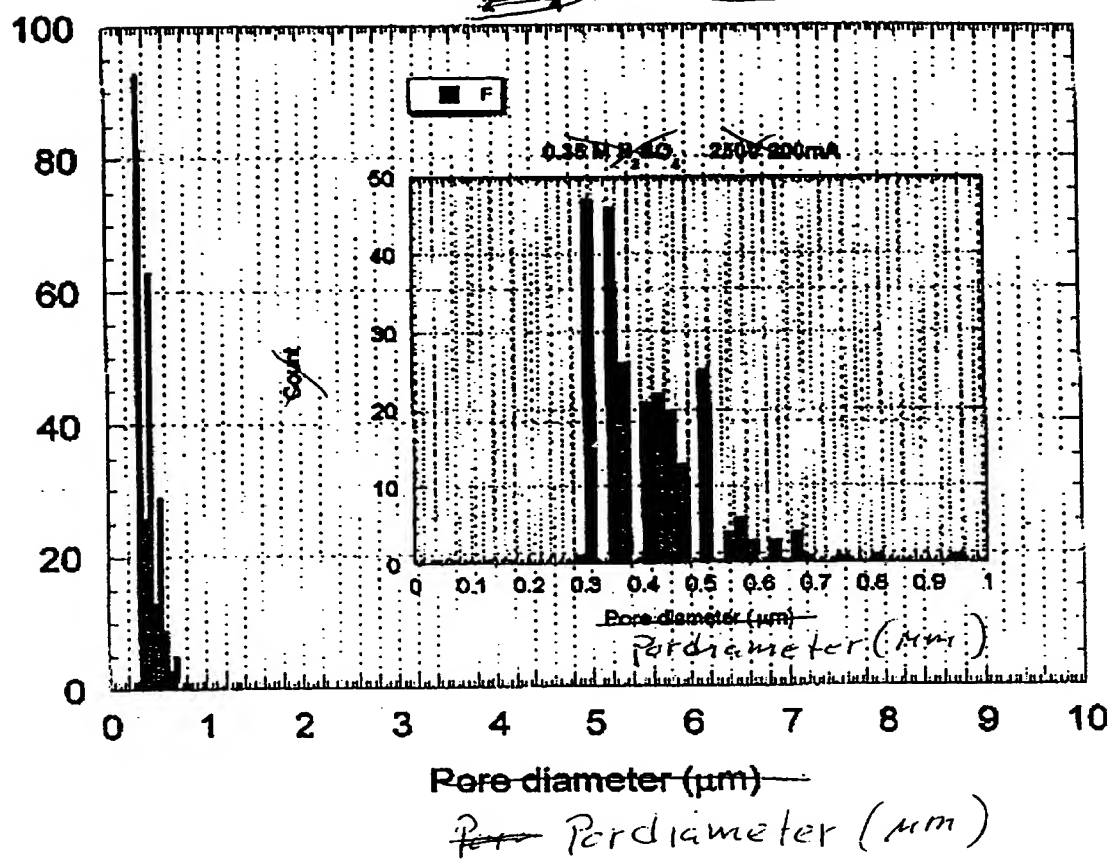
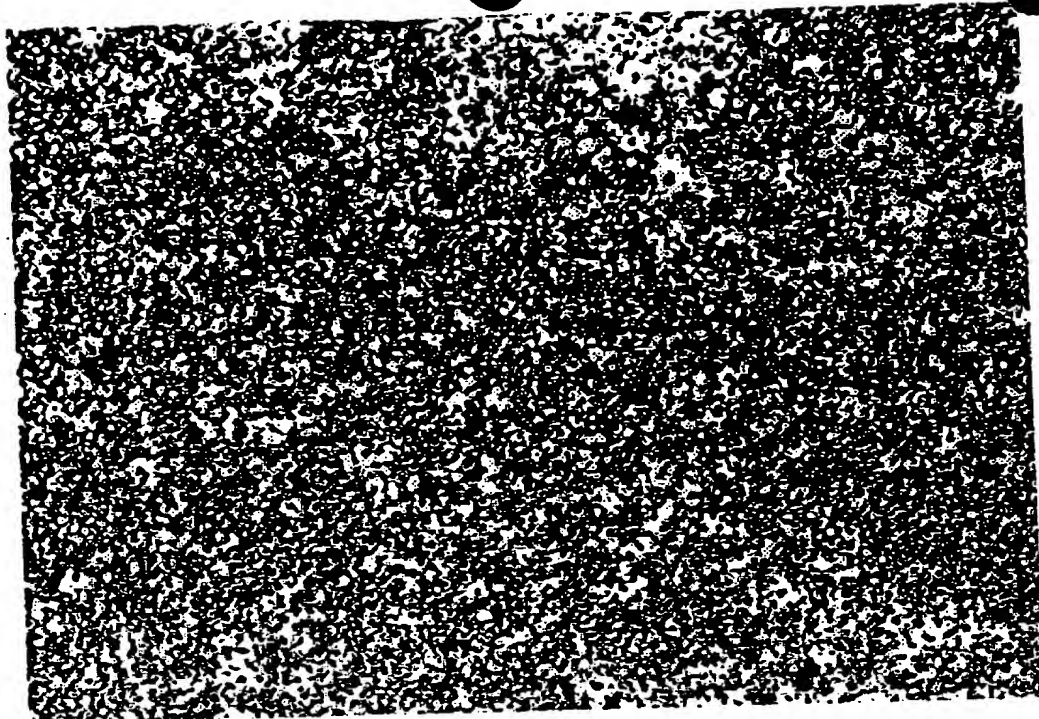


Fig 5



12

Fig 76

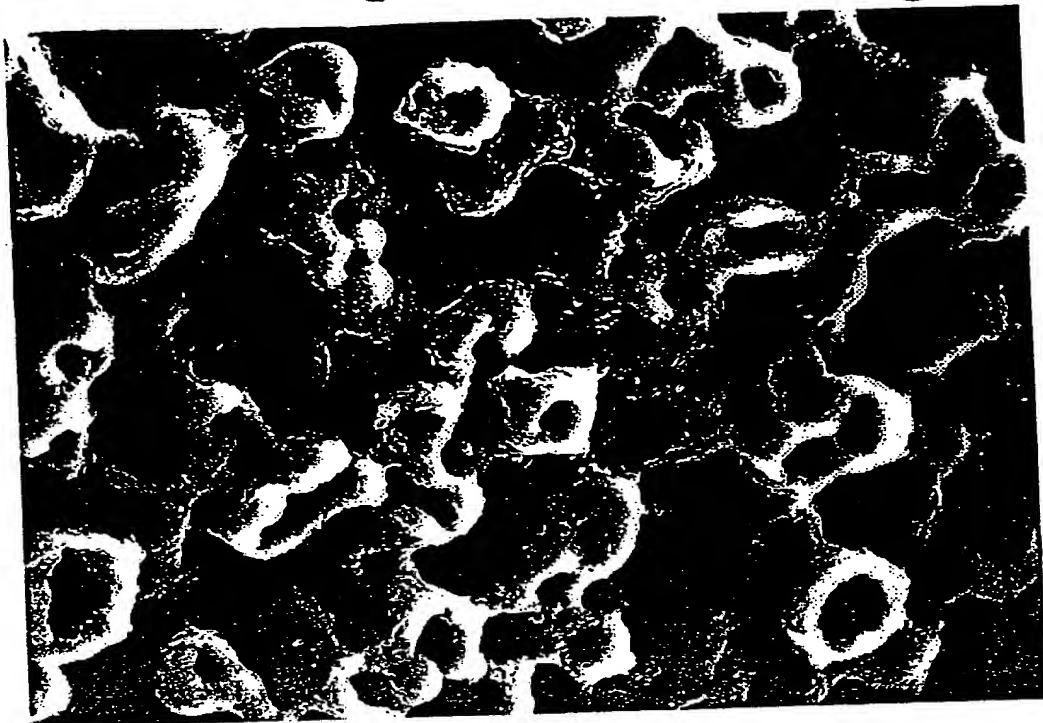


Fig 8 7

A  
17



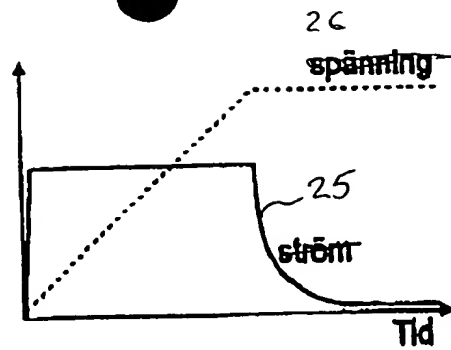


Fig 7 & 9

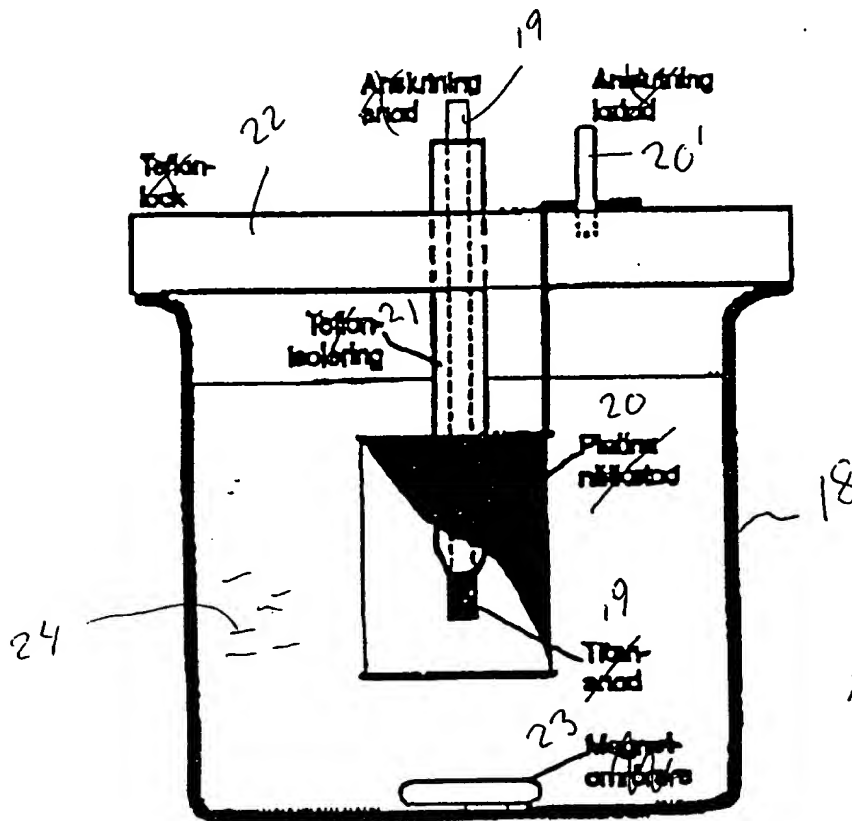


Fig 8

Fig 10

Elektrolyt	Spänning (V)	Ström (mA cm <sup>-2</sup> )	Andel porarea (%)	Porstorlek (nm)	Tjocklek (μm)

Elektrolyt	U (V)	I (mA)	Tid (s)	Pordiam. ( $\mu\text{m}$ )	Pordensitet ( $10^3/\text{cm}^2$ )	Porositet (%)	Oxidtjocklek ( $\mu\text{m}$ )
0.35M $\text{H}_2\text{SO}_4$	250	300	400	n.a.			9.2-13.5
0.35M $\text{H}_2\text{SO}_4$	250	800	300	n.a.			19.1-21.3
1.0M $\text{H}_2\text{SO}_4$	200	200	400	n.a.			5.8-6.5
0.35M $\text{H}_2\text{SO}_4$ +160 min.	200	200		0.28-0.92	0.45	5.65	3.5-7.0
0.35M $\text{H}_2\text{SO}_4$ etsad	200	200	300	0.06-0.43	2.48	6.47	2.2-2.8
0.15M $\text{H}_2\text{SO}_4$ +	300	200	300	0.31-2.27	0.078	4.16	2.9-6.5
0.25M $\text{H}_2\text{SO}_4$ +	300	200	300	0.31-2.65	0.080	7.84	3.6-6.5
0.35M $\text{H}_2\text{SO}_4$ +	300	1400	300	0.31-4.06	0.060	10.69	3.6-11.0

*Fig 10*

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ ~~FADED~~ TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ ~~COLOR~~ OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO**